




WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C08L 3/12, C08B 30/20, 33/00, A61K 47/36, A01N 25/10</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/29477</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Mai 2000 (25.05.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08474</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. November 1999 (05.11.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 52 826.4 17. November 1998 (17.11.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENGS, Holger [DE/DE]; Bindingstrasse 3, D-60598 Frankfurt am Main (DE). SCHNELLER, Arnold [DE/DE]; Berliner Strasse 37, D-64409 Messel (DE). BRUNNER, Anette [DE/DE]; Wallersbacher-Weg 10, D-91154 Roth (DE). TOMKA, Ivan [CH/CH]; Schaffhauserstrasse 219, CH-8057 Zürich (CH). MÜLLER, Rolf [CH/CH]; Döltchihalde 26, CH-8055 Zürich (CH).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: POLY(ALPHA-1,4-D-GLUCAN) AND THERMOPLASTIC POLYMER MIXTURES CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: POLY(ALPHA-1,4-D-GLUCAN) UND DIES ENTHALTENDE THERMOPLASTISCHE POLYMERMISCHUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to poly(α-1,4-D-glucan)s with a degree of polymerisation of at least approx. 40, preferably at least approx. 50 and most preferably at least approx. 60. Plasticised poly(α-1,4-D-glucan)s with the aforementioned degrees of polymerisation or thermoplastic polymer mixtures containing plasticised thermoplastic poly(α-1,4-D-glucan)s, are especially suitable as a support matrix for active substances used in agriculture, pharmaceutical active substances and/or cosmetic active substances.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben werden Poly(α-1,4-D-Glucan)e mit einem Polymerisationsgrad von mindestens ca. 40, bevorzugt mindestens ca. 50 und noch bevorzugter von mindestens ca. 60. Weichgemachte Poly(α-1,4-D-Glucan)e mit den erwähnten Polymerisationsgraden bzw. thermoplastische Polymermischungen, enthaltend weichgemachte thermoplastische Poly(α-1,4-D-Glucan)e, eignen sich insbesondere als Trägermatrix für landwirtschaftlich nutzbare, pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksubstanzen.</p>		
<p>Attorney Docket No.: 11390-009 Serial No.: 09/980,727 Reference: B01</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

POLY(ALPHA-1,4-D-GLUCAN) UND DIES ENTHALTENDE THERMOPLASTISCHE POLYMERMISCHUNGEN

Beschreibung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Poly(α -1,4-D-Glucan) mit einem Polymerisationsgrad von mindestens 40, vorzugsweise 50 und noch bevorzugter > 60 , eine thermoplastische Polymermischung, mindestens enthaltend Poly(α -1,4-D-Glucan), ein Verfahren zur Herstellung einer thermoplastischen Polymermischung sowie eine Verwendung einer thermoplastischen Polymermischung, mindestens enthaltend Poly(α -1,4-D-Glucan) als Trägermatrix für Wirksubstanzen, wie Pestizide, Fungizide, Insektizide, Herbizide, Düngemittel, pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe, und ein Verfahren zur Herstellung einer agrochemischen, pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzung.

10 Die Verwendung von Stärke in oralen, pharmazeutischen Verabreichungsformen ist unter anderem in der Pharmacopea Helvetica dokumentiert. Neben nativer Stärke in verpreßten Tabletten ist die Verwendung von thermoplastischer und destrukturierter Stärke in EP 118 240, EP 304 401, WO 89/ 12492, WO 90/ 14938 sowie US 5, 095, 054 beschrieben. In diesen Veröffentlichungen ist die Strang- bzw. Profilextrusion von thermoplastischen Formulierungen bzw. Polymermischungen, basierend auf Stärke, beschrieben, wobei für das orale Einnehmen verträgliche Plastifiziermittel, wie Wasser und ähnliche sowie bevorzugte Verabreichungsformen offenbart sind. Die hohe Scherschmelzviskosität und die ausgesprochene Strukturviskosität der Stärkeformulierungen führt zu Scher- und Hitzeabbau der Verabreichungsformen, wie insbesondere von Tabletten. In den erwähnten Schritten ist der Abbau der Stärke erwähnt, um die Verarbeitbarkeit zu verbessern. Der Abbau der Stärke wird durch Wärme, Wasserstoffionen oder Chloridionen gesteuert. Die resultierenden, thermoplastischen Formulierungen sind entweder zu spröde oder zu klebrig, abhängig vom Anteil von niedermolekularen Plastifiziermitteln.

25 In weiteren Druckschriften wie der WO90/05161 sowie der EP 0 479 964 werden thermoplastische Stärke (TPS) und deren Herstellung beschrieben. Thermoplastische Stärke sowie Polymermischungen davon weisen nützliche mechanische Eigenschaften auf, jedoch liegen die Verarbeitungstemperaturen in der Regel in einem

30

Bereich von ca. 180 - 230°C, was wesentlich zu hoch ist für die Verarbeitung von einer großen Anzahl von pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen. Insbesondere die in der EP 0 468 003 beschriebene Verwendung von thermoplastischer Stärke bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen hat aufgrund der zu hohen Verarbeitungstemperatur nicht zum gewünschten Erfolg geführt. Im weiteren ist die beschriebene, thermoplastische Stärke weitgehendst amorph, da die Stärke ihr Kristallisationspotential infolge der thermomechanischen Transformation beim Herstellungsverfahren der thermoplastischen Stärke aus nativer Stärke verliert. Infolge Fehlens kristalliner Anteile ist die thermoplastische Stärke viel zu hygroskopisch, d.h. Wasser wird aus einer feuchten Umgebungsluft absorbiert. Dies ist ein wichtiger Nachteil, da die mechanischen Eigenschaften der amorphen thermoplastischen Stärken infolge der Veränderung des Wasseranteils stark variieren.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Material analog der Stärke bereit zu schlagen, welches geeignet ist für die Herstellung von Mischungen, die thermoplastisch verarbeitbar sind und insbesondere als thermoplastische Träger-substanz für Wirkstoffe - Pestizide, Fungizide, Insektizide, Herbizide, Düngemittel, pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksubstanzen – geeignet sind.

Für die Lösung der gestellten Aufgabe hat sich Poly(α -1,4-D-Glucan) mit einem Polymerisationsgrad von mind. ca. 40, vorzugsweise mind. ca. 50 und noch bevorzugter von mind. ca. 60 als geeignet erwiesen, insbesondere bei Verwendung in thermoplastischen Polymermischungen, enthaltend mindestens das erwähnte Poly(α -1,4-D-Glucan).

Lineare Poly(α -1,4-D-Glucan)e sind Polysaccharide, bestehend aus Glucosemonomeren, wobei letztere weitgehendst ausschließlich untereinander durch α 1,4-glycosidische Bindungen verbunden sind. Das am meisten natürlich vorkommende α 1,4-Glucan ist die Amylose, eine Komponente in pflanzlicher Stärke. In der näheren Vergangenheit wurde der kommerziellen Verwendung von linearen α 1,4-Glucanen mehr und mehr Bedeutung beigemessen. Infolge ihrer physio-chemikalischen Eigenschaften kann Amylose verwendet werden für die Herstellung von Folien, welche farblos, geruchlos und geschmacklos sind, sowie nichttoxisch und biologisch abbaubar.

bar. Bereits heute ist eine Reihe von möglichen Anwendungen bekannt, wie beispielsweise in der Lebensmittelindustrie, der Textilindustrie, der Glasfaserindustrie und in der Produktion von Papier.

5 Bevorzugt sind wasserunlösliche lineare Polysaccharide, wie das erfindungsgemäß vorgeschlagene Polyglucan, wie beispielsweise Poly(α -1,4-D-Glucan). Dabei ist in der Regel der Verzweigungsgrad in 6-Position $< 4\%$, vorzugsweise maximal 2% , und insbesondere maximal $0,5\%$ und der Verzweigungsgrad in der anderen, nicht an der linearen Verknüpfung beteiligten Position, z.B. der 2- bzw. 3-Position, im Fall des bevorzugten Poly(α -1,4-D-Glucan) vorzugsweise jeweils maximal 2% , und insbesondere maximal 1% .

10 Besonders bevorzugt sind Poly(α -1,4-D-Glucan)e, die keine Verzweigungen aufweisen, bzw. deren Verzweigungsgrad so minimal ist, daß er mit herkömmlichen Methoden nicht mehr nachweisbar ist. Erfindungsgemäß beziehen sich die Präfixe " α " oder "D" allein auf die Verknüpfungen, die das Polymerrückgrad ausbilden, und nicht auf Verzweigungen.

15 Unter dem oben erwähnten Begriff "wasserunlösliche Polysaccharide" werden für die vorliegende Erfindung Poly(α -1,4-D-Glucan)e verstanden, die nach der Definition des deutschen Arzneimittelbuches entsprechend den Klassen 4 bis 7 unter die Kategorien "wenig lösliche", "schwer lösliche", "sehr schwer lösliche" bzw. "praktisch unlösliche" Verbindungen fallen. Für die vorliegende Erfindung sind schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, insbesondere sehr schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen bevorzugt, wie z.B. schwer lösliche bis praktisch unlösliche Poly(α -1,4-D-Glucan)e mit einem Polymerisationsgrad > 40 , bevorzugt > 50 , und noch weiter bevorzugt > 60 .

25 Im Falle der erfindungsgemäß verwendeten Poly(α -1,4-D-Glucan)e bedeutet dies, daß mindestens 98% der eingesetzten Menge, insbesondere mindestens $99,5\%$ unter Normalbedingungen ($T = 25^\circ\text{C} \pm 20\%$, $p = 101'325 \text{ Pa} \pm 20\%$) in Wasser unlöslich ist (entsprechend den Klassen 4 bzw. 5).

"Sehr schwer löslich" entsprechend Klasse 6 kann durch folgende Versuchsbedingungen veranschaulicht werden: 1 g des zu untersuchenden Polyglucans wird in ein 1 Liter entionisiertem Wasser auf 130°C unter einem Druck von 1 bar erhitzt. Die entstehende Lösung bleibt nur kurzzeitig über wenige Minuten stabil. Beim Erkalten unter Normalbedingungen fällt die Substanz wieder aus. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Abtrennung mittels Zentrifugieren können unter Berücksichtigung der experimentellen Verluste mindestens 66 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden.

Die Herstellung hinsichtlich Isolierung von linearen Poly(α -1,4-D-Glucan) ist beispielsweise in der WO95/31553 beschrieben. Dabei werden Proteine beschrieben, welche eine enzymatische Wirksamkeit von einer Amylosucrase aufweisen, die codiert ist durch eine DNA-Sequenz, charakterisiert in einem der Ansprüche 1 und 2 der genannten internationalen Patentanmeldung. Diese Proteine sind geeignet für die Herstellung von linearen Poly(α -1,4-D-Glucan)en. Weitere Proteine mit Wirksamkeit für die Synthese von Poly(α -1,4-D-Glucan), wie Phosphorylasen, Glycogensynthetasen, Glucantransferasen, Stärkesynthetasen sind für die Herstellung von Polyglucanen im Sinne der vorliegenden Erfindung geeignet. Ebenfalls sind in vivo-Methoden im Sinne der vorliegenden Erfindung für die Herstellung von Polyglucanen mittels genetisch veränderten Lebewesen wie Bakterien, Pilze oder Algen, oder höheren Pflanzen, welche die erwähnten Proteine, d.h. Phosphorylasen, Glycogensynthetasen, Glucantransferasen, Stärkesynthetasen oder Amylosucrasen mit der Wirksamkeit für die Synthese von Polyglucanen vorzugsweise enthalten, geeignet.

Bei Poly(α -1,4-D-Glucan) oder ebenfalls bezeichnet mit Polyanhydro-D-Glukose (PADG) in einem Bereich des Polymerisationsgrades (DP) von ca. 40 - 300, wie beispielsweise 60 - 100, das erfindungsgemäß bevorzugt ist, zeigt sich eine bemerkenswerte Tendenz zur Bildung von regulärer Konformation, Doppelhelix-Molekularmorphologie und hohem kristallinen Anteil nachweisbar mittels Nuklearmagnetischer Resonanzspektroskopie und Röntgendiffraktion. Die Änderung der Kristallstruktur infolge thermischer Umwandlung ist analog derjenigen in Kartoffelstärke. Die Kinetik dieser Umformungen ist jedoch schneller als diejenige in Kartoffelstärke. Die Bildung von molekularen Komplexen mit geeigneten niedermolekula-

ren Mischkomponenten, wie Fettsäuren, ist gekoppelt mit der partiellen Konformationsumwandlung zur Monohelikal-V-Struktur, bekannt im Fall von Amylose, und partiell zu einer sekundären unidentifizierten, unbekannt Struktur. Die Fähigkeit der Komplexbildung ist ungefähr 3 x höher als diejenige der Amylose. Die neuen Poly(α -1,4-D-Glucan)e kombinieren die Fähigkeit der zwei Stärkekomponenten - Amylose und Amylopektin, um diese beiden Komponenten kennzeichnende, reguläre Konformationscharakteristiken wahlweise zu bilden. Der Vorteil des niedrigen Polymerisationsgrades von α 1,4-Glucanen, verglichen mit demjenigen der Stärke (DP > 1000) verbunden mit der Fähigkeit der Bildung ähnlicher regulärer Konformationen, wie Stärke, führt zur erfindungsgemäß vorteilhaften Verwendung als Trägersubstanz bzw. Trägermatrix bei der Herstellung von agrochemischen, pharmazeutischen und kosmetischen Formulierungen auf thermoplastischer Basis.

Mit anderen Worten kombinieren die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Poly(α -1,4-D-Glucan)e in vorteilhafter Art und Weise die gute Verarbeitbarkeit von abgebauter Stärke und den erwünschten Eigenschaften von kristalliner Stärke. Die hohe Kristallinität von Poly(α -1,4-D-Glucan) gepaart mit der niedrigen Molekularmasse der Poly(α -1,4-D-Glucan)e führen zu einer Struktur, bei welcher die Verbindungsmoleküle der Kristallite fehlen. Die Verbindungsmoleküle können eingeführt werden durch Hinzufügen von thermoplastischer Stärke zum Poly(α -1,4-D-Glucan). Das gewünschte Volumenfraktionsverhältnis der kristallinen und amorphen Phase kann durch Mischen von Poly(α -1,4-D-Glucan) und thermoplastischer Stärke eingestellt werden. Ein weiterer Aspekt liegt in der Verarbeitbarkeit von plastifizierter Stärke. Das Verhältnis zwischen dem mittleren Polymerisationsgrad von Stärke und von Poly(α -1,4-D-Glucan) beträgt vorzugsweise mindestens eine 10er Potenz. Der Grenzwert der Scherviskosität bei ausreichend niedriger Scherrate wird als Null-Scherviskosität bezeichnet ($\eta(\gamma)_0$, wobei η die Viskosität und γ die Scherrate bedeuten). Die Null-Scherviskosität ist proportional der 3.4ten Potenz des Gewichtsmittels der Molmasse. Bei identischen Parametern in bezug auf Scherrate, Weichmachergehalt und Temperatur ist die Scherviskosität der thermoplastischen Stärke mehr als 1000 mal höher als diejenige von Poly(α -1,4-D-Glucan). Als Konsequenz ergibt sich ein weiterer wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung, indem Mischungen von

thermoplastischer Stärke mit plastifiziertem Poly(α -1,4-D-Glucan) eine wesentliche Verbesserung der Verarbeitbarkeit mit sich bringt. Im weiteren weisen derartige Mischungen vorteilhafte mechanische Eigenschaften auf.

5 So zeigen beispielsweise thermoplastische Mischungen von einem Teil Poly(α -1,4-D-Glucan) mit 3 Teilen thermoplastischer Stärke 6- bis 7-fach erhöhte Bruchdehnung und 2- bis 3-fach erhöhte Energieaufnahme bei Bruch im Vergleich zu den entsprechenden Werten von reiner thermoplastischer Stärke. Die von der Scherrate abhängige Scherviskosität derselben Mischung ist um einen Faktor 2 tiefer bei der Verarbeitungstemperatur der thermoplastischen Stärke als diejenige der thermoplastischen Stärke selbst.

10

Die Mischung von einem Teil thermoplastischer Stärke und drei Teilen Poly(α -1,4-D-Glucan) zeigt immer noch dieselbe Energieaufnahme bei Bruch, wie bei thermoplastischer Stärke, aber die von der Scherrate abhängige Scherviskosität ist mehr als um ein Faktor 10 tiefer als diejenige von thermoplastischer Stärke.

15 Die thermoplastische Verarbeitbarkeit von Poly(α -1,4-D-Glucan) ist ein wichtiges Merkmal der vorliegenden Erfindung. Die regelmäßige Geometrie von geformten Teilen, hergestellt mittels Strangextrusion resp. Strangpressen der Wirkstoff/thermoplastische Poly(α -1,4-D-Glucan)Mischung unterstützt die Steuerung der Freigabe von Wirksubstanzen, z.B. der Medikamentenfreigabe; die Quellzeit, die Desintegrationszeit und die Auflösungszeit dieser geformten Partikel definieren die Freigabezeit des Wirkstoffes. Die thermoplastisch geformten Teile oder Partikel daraus müssen klein genug sein, damit der erwähnte kinetische Ablauf eine Standardabweichung aufweist, die kleiner ist als die entsprechenden Mittelwerte. Die gleichmäßige homogene Verteilung des Wirkstoffes in der thermoplastischen Schmelze kann vereinfacht

20

25 werden durch gegenläufige Doppelschneckenextruder, versehen mit geeigneten Mischelementen. Abschließend kann festgestellt werden, daß dies nun möglich ist, da alle notwendigen Voraussetzungen ausreichend erfüllt sind:

- Plastifiziertes Poly(α -1,4-D-Glucan) kann hergestellt werden, beispielsweise durch die Verwendung von Glycerin als Weichmacher;

- Glycerin ist auf der Liste von physiologisch unbedenklichen Additiven für pharmazeutische/galenische Formulierungen;

- Die Verarbeitungstemperatur von thermoplastischer Stärke kann erniedrigt werden durch das Hinzufügen von Poly(α -1,4-D-Glucan), mindestens um 40°C.

5 Gemäß einer Ausführungsvariante der vorliegenden Erfindung wird eine thermoplastische Polymermischung vorgeschlagen, bei welcher der Anteil Stärke, wie insbesondere thermoplastischer Stärke, zwischen 20 - 80 Gew% beträgt, bezogen auf den Anteil Polymer inklusive Polyglucan und gegebenenfalls weitere thermoplastisch verarbeitbare Polymere.

10 Gemäß einer weiteren Ausführungsvariante wird wiederum eine thermoplastische Polymermischung vorgeschlagen, wobei der Anteil Poly(α -1,4-D-Glucan) 20 - 80 Gew% beträgt, bezogen auf den Anteil Polymer inklusive der Stärke und gegebenenfalls weiterer thermoplastisch verarbeitbarer Polymere.

15 Aufgrund der oben geschilderten Voraussetzungen kann gemäß der vorliegenden Erfindung Poly(α -1,4-D-Glucan) mit thermoplastischer Stärke gemischt und insbesondere zur Herstellung von einer thermoplastischen Trägermatrix beispielsweise für agrochemische, pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe eingesetzt werden.

20 Als Wirkstoff wird im Rahmen dieser Erfindung jede biologisch aktive Substanz und Substanzkombination, im weitesten Sinne angesehen, vorzugsweise pharmazeutische Wirkstoffe, agrochemische Wirkstoffe, die in Landwirtschaft, Gartenbau und Forstwirtschaft eingesetzt werden können.

25 Unter dem Begriff Agrochemikalie fallen Düngemittel, Herbizide, Fungizide, Insektizide, Pestizide und andere Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Vorratsschutzmittel, Pflanzenwuchs- und -hemmstoffe, Silierungs-, Konservierungsmittel sowie Bodenverbesserungsmittel. Selbst Futtermittelzusätze, Tierhygiene- und Arzneimittel oder Aroma- und Duftstoffe sind nicht auszuschließen.

Beispielsweise sind bekannte Wirkstoffe einsetzbar, wie sie z.B. aus Weed Research 26, 441-445 (1986) oder "The Pesticide Manual", 1st edition, The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry, 1997 und dort zitierter Literatur beschrieben sind. Als bekannte Herbizide, die in den erfindungsgemäßen Wirkstoffträger eingetragen werden können, sind z.B. folgende Wirkstoffe zu nennen (Anmerkung: Die Verbindungen sind entweder mit dem "common name" nach der International Organization for Standardization (ISO) oder mit dem chemischen Namen, ggf. zusammen mit einer üblichen Codenummer bezeichnet): atrazine; metotachlor; propiconazole; metalaxyl; dicamba (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma Novartis); bensulfuron; nicosulfuron; methomyl; flusilazole; benomyl (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma Du Pont); glyphosate; *alachlor*; acetochlor; butachlor; triallate (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma Monsanto); paraquat; L-cyhalothrin; fluazifop; cypermethrin; EPTC (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma Zeneca); fenoxaprop; deltamethrin; phenmedipham; endosulfan; glufosinate (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma AgrEvo); imidacloprid; tebuconazole; metamitron; metribuzin; methamidophos (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma Bayer); imazethapyr; pendimethalin; imazaquin; terbufos; irnazapyr (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma Cyanamid); chlorpyrifos; trifluralin; fluroxypyr; clopyralid; haloxyfop (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma DowElanco); aldicarb; iprodione; dinufenican; bromoxynil; fosethyl-Al (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma Rhône Poulenc); bentazone; epoxiconazole; sethoxydim; hormones; metazachlor (Produkte, Marken und Warenzeichen der Firma BASF); acetochlor; acifluorfen; aclonifen; AKH 7088, d.h. [[[1-[5-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrophenyl]-2-methoxyethylidene]-aminol-oxyl]-essigsäure und -essigsäuremethylester;alachlor; alioxydim; ametryn; amidosulfuron; amitroi; AMS, d.h. Ammoniumsulfamat; anilofos; asulam; atrazin; azimsulfurone (DPX-A8947); aziprotryn; azoxystrobin; barban; BAS 516 H, d.h. 5-Fluor-2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on; benzazolin; benfluralin; benfuresate; bensulfuron-methyl; bensulide; bentazone; benzofenap; benzofluor; benzoylpropethyl; benzthiazuron; bialaphos; bifenox; bromacil; bromobutide; bromofenoxim; bromoxynil; bromuron; buminafos; busoxinone; butachlor; butamifos; butenachlor; buthidazole; butralin; butylate; cafenstrole (CH-900); carbetamide; cafentrazone (ICI-A0051); CDAA, d.h. 2-Chlor-N,N-di-2-

propenylacetamid; CDEC, d.h. Diethyldithiocarbaminsäure-2-chlorallylester; chlo-
methoxyfen; chloramben; chlorazifop-butyl, chlormesulon (ICI-A0051); chlorbromu-
ron; chlorbufam; chlorfenac; chlorflurecol-methyl; chloridazon; chlorimuron ethyl;
5 chlornitrofen; chlorotoluron; chloroxuron; chlorpropham; chlorsulfuron; chlorthaldi-
methyl; chlorthiamid; cinmethylin; cinosulfuron; clethodim; clodinafop und dessen
Esterderivate (z.B. clodinafop-propargyl); clomazone; clomeprop; cloproxydim; clo-
pyralid; cumyluron (JC 940); cyanazine; cycloate; cyclosulfamuron (AC 104); cy-
cloxydim; cycluron; cyhalofop und dessen Esterderivate (z.B. Butylester, DEH-112);
cyperquat; cyprazine; cyprazole; daimuron; 2,4-DB; dalapon; desmedipham; desme-
10 tryn; di-allate; dicamba; dichlobenil; dichlorprop, dicloiofop und dessen Ester wie dicl-
ofop-methyl; diethatyl; difenoxuron; difenzoquat; diflufenican; dimefuron; di-
methachlor; dimethametryn; dimethenamid (SAN-582H); dimethazone, clomazon;
dimethipin; dimetrasulfuron, dinitramine; dinoseb; dinoterb; diphenamid; dipropetryn;
diquat; dithiopyr; diuron; DNOC; eglinazine-ethyl; EL 77, d.h. 5-Cyano-1-(1, 1 -
15 dimethylethyl)-N-methyl-1 H-pyrazole-4-carboxamid; endothal; EPTC; esprocarb;
ethalfluralin; eihametsulfuron-methyl; ethidimuron; ethiozin; ethofumesate; F5231,
d.h. N-[2-Chlor-4-fluor-5-[4-(3-fluorpropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1 H-tetrazol-1 -yl]-phe-
nyl]-ethansulfonamid; ethoxyfen und dessen Ester (z.B. Ethylester, HN-252);
etobanzanid (HW 52); fenoprop; fenoxan, fenoxaprop und fenoxaprop-P sowie deren
20 Ester, z.B. fenoxaprop-P-ethyl und fenoxaprop-ethyl; fenoxydim; fenuron; flamprop-
methyl; flazasulfuron, fluazifop; fluazifop-P und deren Ester, z.B. fluazifop-butyl und
fluazifop-P-butyl; fluchloralin; flumetsulam; flumeturon; flumiclorac und dessen Ester
(z.B. Pentylester, S-23031); flumioxazin (S-482); flumipropyn; flupoxam (KNW-739);
fluorodifen; fluoroglycofen-ethyl, flupropacil (USIC-4243); fluridone; flurochloridone;
25 fluroxy pyr; flurtamone; fomesafen; fosamine; furyloxyfen; glufosinate; glyphosate,
halosafen; halosulfuron und dessen Ester (z.B. Methylester, NC-31 9); haloxyfop und
dessen Ester; haloxyfop- P (= R-haloxyfop) und dessen Ester; hexazinone; imaza-
methabenz-methyl; imazapyr; imazaquin und Salze wie das Ammoniumsalz; ima-
zethamethapyr; imazethapyr; imazosulfuron; imidaclopid; ioxynil; isocarbamid; iso-
30 propalin; isoproturon; isouron; isocaben; isoxapyrifop; karbutilate, kresoxim; kre-
soxim-methyl; KTU 3616; lacofen; lenacil; linuron; MCPA; MCPB; mecoprop; me-
fenacet; mefluidid; metamitron; metazachlor-, methabenzthiazuron; metham; metha-
zole; methoxyphenone; methylmymron; metabenzuron; methobenzuron; metobromu-

ron; metolachlor; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin; metsulfuron-mathyl;
MH; molinate; monalide;
monocarbarnide dihydrogensulfate; monolinuron; monuron; MT 1 28, d.h. 6-Chlor-N-
(3-chlor-2-propenyl)-5-methyl-N-phenyl-3-pyridazinamin; MT-5950, d.h. N-[3-Chlor-4-
5 (1-methylethyl)-phenyl]-2-methylpentanamid; naproanilide; napropamide; naptalam;
NC 31 0, d.h. 4-(2,4-dichlorbenzoyl)-1 -methyl-5- benzyloxy-pyrazol; neburon; nico-
sulfuron; nipyracllophen; nitralin; nitrofen; nitrofluorfen; norflurazon; orbencarb; ory-
zalin; oxadiargyl (RP-020630); oxadiazon; oxyfluorfen; paraquat, pebulate-, pendi-
methalin; perfluidone; phenisophem; phenisopharm; phenmedipharm; picloram; pi-
10 perophos; piributicarb; pirifenop-butyl; pretilachlor; primisulfuron-methyl; procayzine;
prodiamine, profluraline; proglinazine-ethyl; prometon; prometryn; propachlor; pro-
panil; propaquizafop und dessen Ester; propazine; propham; propisochlor; propyza-
mide; prosulfalin; prosulfocarb; prosulfuron (CGA-152005); prynachlor; pyrazolate,
pyrazon;
15 pyrazosulfuron-ethyl; pyrazoxyfen; pyridate; pyrithiobac (KIH-2031); pyrofofop und
dessen Ester (z.B. Propargylester); quinclorac; quinmerac; quinofofop und dessen
Esterderivate, quizalofop und quizalofop-P und deren Esterderivate z.B. quizalofop-
ethyl; quizalofop-P-tefuryl und -ethyl; renriduron; rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275,
d.h. 2-[4-Chlor-2-fluor-5-(2-propynyloxy)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol;
20 secbumeton; sethoxydim; siduron; simazine; simetryn; SN
106279, d.h. 2-[[7-[2-Chlor-4-(trifluor-methyl)-phenoxy]-2-naphthalenyl]-Oxy]-pro-
pansäure und -methylester; sulfentrazon (FMC-97285, F-6285); sulfazuron; sulfo-
meturon-methyl; sulfosate (ICI-A0224); TCA; tebutam (GCP-5544); tebuthiuron; ler-
bacil; terbucarb; terbuchlor; terbumeton; terbuthylazine; terbutryn; TFH 450, d.h.
25 N,N-Diethyl-3-[(2-ethyl-6-methylphenyl)-sulfonyl]-1 H- 1,2,4-triazol-1-carboxamid;
thetylchlor (NSK-850); thiazafuron; thiazopyr (Mon-13200); thidiazimin (SN-24085)
thifensulfuron-methyl; thiobencarb; tiocarbazil; tralkoxydim; tri-allate; triasulfuron;
triazofenamide; tribenuron-methyl; triclopyr; tridiphane; trietazine; trifluralin; triflusul-
furon und Ester (z.B. Methylester, DPX-66037); trimeturon; tsitodef; vernolate; WL 1
30 1 0547, d.h. 5-Phenoxy-1 -[3-(trifluormethyl)-phenyl]-1 H-tetrazol; UBH-509; D-489;
LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-21 8; DPX-N81 89; SC-0774; DOWCO-
535; DK-8910; V-53482; PP-600, MBH-001; KIH-9201; ET-75 1; KIH-61 27 und KIH-
2023.

Als pharmazeutische Wirkstoffe geeignet sind u.a.:

- Nikotin,
- Scopolamin bzw. L-Hyoscin
- Hormone, z.B. Östrogenderivate wie Estradiol; Gestagenderivate wie Levonorgestrel oder Norethisteronacetat; Testosteron
- Glyceroltrinitrat
- synthetische Opioidanalgetika wie z.B. Fentanyl
- nichtsteroidale Antiphlogistika wie z.B. Flurbiprofen, Diclofenac, Ketoprofen, Ketorolac,
- blutdrucksenkende Wirkstoffe, insbesondere α -Adrenozeptor-Agonisten wie Clonidin, insbesondere auch sogenannte β -Blocker wie Propranolol, Mepindolol u.a.
- Peptide wie Insulin, Leuprolid, Enkephalin, Oxytocin, Ramorelix, Calcitonin, Buserelin und deren Abkömmlinge
- Campher
- Ethanol
- Zytostatika, wie z.B. 5-Fluorouracil
- Parkinsonstherapeutika, insbesondere Monoaminoxidasehemmer wie Selegelin, insbesondere auch Dopamin-D₂-Agonisten, insbesondere auch Parasympathomimetika, im speziellen Cholinesterasehemmstoffe wie Physostigmin
- Neuroleptika

Potentielle Wirkstoffe für eine orale Anwendung sind beispielsweise:

- β -Rezeptorenblocker, wie z.B. Metoprolol, Acebutolol, Atenolol u.a.

- Anti-Parkinsonmittel, wie z.B. Levodopa, Benserazid, Biperiden oder Kombinationen verschiedener Anti-Parkinsonmittel
- Calciumantagonisten, wie z.B. Nifedipin, Diltiazem u.a.
- ACE-Hemmer, wie z.B. Captopril, Lisinopril, Perindopril u.a.
- 5 - Opoide und Narkoanalgetika, wie z.B. Morphinsulfat
- Antiallergika, wie z.B. Terfenadin, Loratadin u.a.
- Antiarrhythmika, wie z.B. Mexitil
- Antiepileptika, wie z.B. Carbamazepin
- Antiphlogistika, wie z.B. Piroxicam, Indomethacin
- 10 - Theophyllin und Derivate als Broncholytikum
- Diuretika, wie z.B. Furosemid, Piretanid
- Gichtmittel, wie z.B. Allopurinol
- Lipidsenker, wie z.B. Clofibrat, Lovastatin
- Antidepressiva, wie z.B. Amytriptylin

15 Bei den in obiger Liste angeführten Wirkstoffen handelt es sich selbstverständlich nur um Beispiele zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

Sowohl Poly(α -1,4-D-Glucan) wie auch die vorab erwähnten thermoplastischen Mischungen von Poly(α -1,4-D-Glucan) mit thermoplastischer Stärke können selbstverständlich mit weiteren thermoplastisch verarbeitbaren Polymeren gemischt werden, welche bevorzugt biokompatibel sind, wie auch vorzugsweise physiologisch verträglich. Dabei kann es sich beispielsweise um Vinylverbindungen handeln, wie Äthylenvinylalkohol, bzw. Copolymere von Vinylacetat und Vinylacrylat mit Äthylen. Weitere geeignete Polymere sind beispielsweise Polyalkanoate, wie insbesondere aliphatische Polyester.

20

Im weiteren ist es auch möglich, α 1,4-Glucan zu komplexieren, wie beispielsweise mit Palmitinsäure. Die Komplexbildung kann gegebenenfalls auch dazu verwendet werden, um pharmazeutische, kosmetische, landwirtschaftliche und ähnliche Wirkstoffe am Poly(α -1,4-D-Glucan) durch Komplexbildung zu binden. Dabei wird vorgeschlagen, daß dem Poly(α -1,4-D-Glucan) zwischen 2 - 20 Gew% eines Komplexbildners beigemischt werden.

Die Erfindung wird nun nachfolgend anhand von Beispielen näher erläutert, wobei selbstverständlich die vorliegende Erfindung nicht auf die angeführten Beispiele beschränkt bleibt.

Beispiele 1 bis 7:

Zur Untersuchung der Eignung von Mischungen von Poly(α -1,4-D-Glucan) mit thermoplastischer Stärke wurde nun die ganze Mischungsreihe von Poly(α -1,4-D-Glucan) und thermoplastischer Stärke bezüglich Kristallinität und mechanischer Eigenschaften untersucht. Als Weichmacher für Poly(α -1,4-D-Glucan) wurden 35% Glycerin verwendet, da sich dieses Material als sehr geeignet erwiesen hat und zudem, wie bereits oben erwähnt, dieses Material in bezug auf pharmazeutische und/oder kosmetische Präparationen unbedenklich einsetzbar ist. Poly(α -1,4-D-Glucan) wird dabei bei ca. 170°C mit dem Weichmacher, wie dem erwähnten Glycerin gemischt. Anschließend wird das so weichgemachte Poly(α -1,4-D-Glucan) mit thermoplastischer Stärke wiederum in einem Temperaturbereich von ca. 160° bis 180°C in einem Extruder gemischt, wobei die Verweilzeit je nach Zusammensetzung zwischen 1 bis 5 Minuten beträgt, bei 50 bis 200 Umdrehungen pro Minute, vorzugsweise 100 U/min. Die beim Extruder eingebrachte Plastifizier- bzw. Mischarbeit pro Kg Poly(α -1,4-D-Glucan) beträgt zwischen 0,2 bis 0,4 kWh.

Die für die Herstellung der Mischungen mit Poly(α -1,4-D-Glucan) verwendete thermoplastische Stärke wurde hergestellt durch Mischen mit einem Plastifiziermittel bzw. Weichmacher, wie beispielsweise mit 35% Glycerin in einem Temperaturbereich von ca. 160°C bis 180°C, wobei nun als wesentliches Merkmal für die Herstellung der thermoplastischen Stärke während des Mischvorgangs in der Schmelze der Wassergehalt auf mindestens weniger als 5 Gew% bezogen auf die Mischung Stärke/Plastifiziermittel reduziert wurde. Im übrigen wird für die Herstellung der thermoplastischen Stärke auf das europäische Patent EP 0 397 819 verwiesen, welches aus der eingangserwähnten WO90/05161 hervorgegangen ist.

Alternativ ist es aber auch möglich, die thermoplastischen Mischungen zwischen Poly(α -1,4-D-Glucan) und thermoplastischer Stärke in einem Schritt herzustellen, indem Poly(α -1,4-D-Glucan) und native Stärke zusammen mit 35% Glycerin in einem Extruder bei ca. 170°C aufgeschmolzen und verformt werden, wobei wiederum für das Entstehen der thermoplastischen Stärke Feuchtigkeit der Schmelze entzogen werden muß, auf einen Wert unter 5 Gew%, bezogen auf die Menge native Stärke

und anteilmäßig zur Stärke beigefügte Menge Plastifiziermittel wie beispielsweise 35% Glycerin.

Zur Bestimmung der Kristallinität wurden verschiedene Proben mit unterschiedlicher Zusammensetzung drei Tage nach der Herstellung mit Röntgendiffraktion untersucht, wobei in den erhaltenen Spektren dann der kristalline Anteil A_k im Röntgenspektrum vom amorphen Halo A_a separiert und der Kristallinitätsgrad K in Prozent entsprechend der nachfolgenden Formel

$$K = 100 \times A_k / (A_a + A_k) \text{ berechnet wurde.}$$

Die Kristallinität für die Mischungsreihe, bezogen auf Gewichtsanteil Poly(α -1,4-D-Glucan) mit jeweils 0,35 Gewichtsanteil Glycerin als Weichmacher ist in Tabelle 1 angeführt.

Wird die Kristallinität von 45,8% von reinem Poly(α -1,4-D-Glucan) gleich 1 gesetzt und die Kristallinität der anderen Proben darauf bezogen, so ergibt sich ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der relativen Kristallinität und dem Anteil von Poly(α -1,4-D-Glucan). Die oben angeführte Zahlenreihe ist im übrigen in Figur 1 der beigefügten Figuren dargestellt.

Poly(α -1,4-D-Glucan) bewirkt also keine Zunahme der Kristallinität der thermoplastischen Stärkephase und umgekehrt bringt der TPS-Anteil keine Abnahme der Kristallinität von Poly(α -1,4-D-Glucan). Die festgestellte Struktur ist eine Mischung aus V-Amylose und einer bisher nicht identifizierten Struktur, wozu auf Figur 2 verwiesen wird.

Von der Mischungsreihe zwischen Poly(α -1,4-D-Glucan), weichgemacht mit 35% Glycerin und thermoplastischer Stärke wurden im weiteren die mechanischen Eigenschaften gemessen, wobei sich die nachfolgenden Werte ergaben:

Tabelle 1

	Poly(α 1,4-D-Glucan)	E	δ_m	ϵ_b	K	
	Gew.Anteile	MPa	MPa	%	%	
5	Beispiel 1	1,00	52,7+/-7	2,8+/-0,5	11,7+/-2	0,458
	Beispiel 2	0,875	55,3+/-9	4,5+/-0,5	21,1+/-3	0,386
	Beispiel 3	0,75	46,2+/-6	5,6+/-0,7	26,2+/-5	0,382
	Beispiel 4	0,62	31,3+/-1	4,0+/-0,1	23,8+/-1	0,285
	Beispiel 5	0,50	18,1+/-2	3,5+/-0,2	42,0+/-7	0,247
10	Beispiel 6	0,25	24,2+/-7	4,6+/-0,4	79,0+/-6	0,072
	Beispiel 7	0	184 +/-34	9,4+/-0,5	15,8+/-5	0,045

Für jede Probe wurden jeweils fünf Zugversuche durchgeführt. Der Verlauf der Festigkeit und der Bruchdehnung unter Angabe des Gehaltes an Poly(α -1,4-D-Glucan) ist in Figur 3 dargestellt. Die Festigkeit hat innerhalb der Mischungsreihe bei reiner thermoplastischer Stärke mit 9,4 MPa das Maximum, wonach sie schnell abnimmt und bei 50% α 1,4-Glucan mit 3,5 MPa zu einem Minimum kommt, welches nur wenig über der Festigkeit von 2,8 MPa von reinem Poly(α -1,4-D-Glucan) liegt. Nach diesem Minimum steigt die Festigkeit wieder an und erreicht bei 75% Poly(α -1,4-D-Glucan) ein Zwischenmaximum, um danach bis zu 100% Poly(α -1,4-D-Glucan) wieder abzunehmen. Ein solcher S-förmiger Verlauf der Festigkeit ist üblich, dieses Verhalten kann innerhalb vieler Mischungsreihen beobachtet werden. Die Bruchenergie bei einem TPS-Gehalt von 25% ist vergleichbar mit reiner thermoplastischer Stärke. Der E-Modul beträgt für 100% TPS mit 35% Glycerin 184 MPa und fällt dann knapp auf 20 MPa bei 50% Poly(α -1,4-D-Glucan), um danach wieder auf rund 50 MPa von reinem anzusteigen. Bezüglich der Bruchdehnung sind TPS und Poly(α -1,4-D-Glucan) vergleichbar. 25% Anteil Poly(α -1,4-D-Glucan) jedoch bewirkt eine deutliche Verbesserung der Bruchdehnung auf 79%.

Wie bereits oben erwähnt, ist Glycerin ein geeigneter Weichmacher für Poly(α -1,4-D-Glucan), wobei beispielsweise durch Verwendung von 35% Glycerin praktisch identische Eigenschaften erreicht werden können, wie in thermoplastischer Stärke, ebenfalls weich gemacht mit 35% Glycerin. Allerdings können grundsätzlich alle diejenigen Materialien zur Weichmachung von Poly(α -1,4-D-Glucan) verwendet werden, welche ebenfalls geeignet sind für die Plastifizierung bzw. Weichmachung von thermoplastischer Stärke. Geeignet sind beispielsweise Glycerin, DMSO, Zitronensäure-Monohydrat, Sorbitol, etc. um nur einige zu nennen. Generell sind alle Substanzen geeignet mit einem Löslichkeitsparameter von größer 30 Mpa, wobei diese im Bereich von Pharmaanwendungen physiologisch unbedenklich zu sein haben. Insbesondere die Verwendung von 35% Zitronensäure-Monohydrat ergab ein Material mit erstaunlichen mechanischen Eigenschaften. So wurde beispielsweise ein E-Modul von 550 MPa und eine Festigkeit von 15 MPa bei einer Bruchdehnung von 15% gefunden.

15 **Herstellung von pharmazeutischen bzw. kosmetischen Zusammensetzungen:**

Zunächst wird erneut als Basis von weichgemachtem Poly(α -1,4-D-Glucan) ausgegangen, wie bereits hergestellt gemäß dem Verfahren, beschrieben im Zusammenhang mit den Beispielen 1 bis 7. Zum Herstellen einer thermoplastischen Polymermischung, geeignet als Trägermatrix für agrochemische, pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksubstanzen, können entweder Mischungen zwischen den weichgemachten Poly(α -1,4-D-Glucan) und thermoplastischer Stärke verwendet werden, wie auch Mischungen zwischen dem Polyglucan und anderen geeigneten Polymeren, wie Vinylverbindungen, Polyalkanoate, um nur einige zu nennen. Wesentlich dabei ist natürlich, daß diese weiteren Polymere thermoplastisch verarbeitbar sind, physiologisch verträglich sowie vorzugsweise biologisch kompatibel sind. Natürlich können auch Mischungen zwischen Polyglucan, thermoplastischer Stärke und weiteren Polymeren für die Herstellung der erwähnten Trägermatrix verwendet werden. Auch die Reihenfolge des Mischens der Komponenten für die Herstellung zur thermoplastischen Polymermischung ist an sich frei wählbar, d.h. es kann von der thermoplastischen Stärke ausgegangen werden, welcher das weichgemachte Polyglucan beigemischt wird, oder aber von einer Polymermischung eines weiteren Po-

lymeren mit der thermoplastischen Stärke, welcher das Polyglucan im Extruder beigefügt wird, etc.

Schlußendlich wird zur Herstellung der agrochemischen, pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzung zur erwähnten thermoplastischen Polymermischung eine oder mehrere agrochemische bzw. pharmazeutische bzw. kosmetische Wirksubstanz(en) sowie weitere physiologisch verträgliche Additive, Füllstoffe und dergleichen in der Schmelze beigefügt. Dabei ist es wesentlich, daß die Temperatur im Extruder bzw. beim Mischen in der Schmelze nicht zu hoch gewählt ist, damit nicht eine Schädigung der pharmazeutischen oder kosmetischen Wirksubstanzen erfolgen kann.

Beispiel 8: Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems

Zur Herstellung eines Amylosefilms, welcher als Bestandteil ein transdermales therapeutisches System aufweist, werden zunächst in einem Extruder bei ca. 170°C ein Teil Poly(α -1,4-D-Glucan) mit zwei Teilen thermoplastischer Stärke in der Schmelze gemischt, wobei beide Materialien je 35 % Glycerin als Weichmacher bzw. Plastifiziermittel enthalten. Anschließend wird die Polymerschmelze auf ca. 140°C abgekühlt und als pharmazeutische Wirksubstanz Nikotin sowie ca. 5 % Wasser hinzugefügt und anschließend die erhaltene pharmazeutische Polymerschmelze zu Folien mit einer Schichtdicke von 200 μ extrudiert. Die Dosierung des Nikotins ist derart, daß 7 cm², ausgeschnitten aus dem extrudierten Film, üblicherweise ca. 35 mg Nikotin enthalten. In der Regel wird der so erhaltene Amylosefilm nicht direkt zur Prüfung der Freigabe verwendet, sondern vielmehr werden sogenannte Nikotinamylose-24-Std-Patches hergestellt, welche den nachfolgenden Aufbau aufweisen:

- transparente Abdeckfolie aus einem Polymerlaminat,
- erfindungsgemäß hergestellter Amylosefilm bzw. Reservoir aus Wirkstoff, wie das erwähnte Nikotin, Polyglucan/TPS-Gemisch enthaltend 35 % Glycerin,
- ringförmige Haftschrift, sowie
- mehrschichtige Laminatschutzschicht.

Materialien für die Herstellung des Polymerlaminates, der Haftschrift sowie der Laminatschutzschicht sind allgemein bekannt.

Aus dem erwähnten Schichtaufbau werden üblicherweise 7 cm² große Versuchs-"Pflaster" herausgeschnitten und für den Freigabeversuch verwendet.

5 **Versuchsaufbau:**

Sotax-Auflösungsgerät AT7 mit Extraktionszellen (entspricht USP IV)

Freigabemedium: Citratphosphat-Puffer pH 5,9; 900 ml.

Freigabetemperatur 32°C

Online-Detektion über ein Perkin-Elmer-UV/VIS-Spektrophotometer Lambda 20.

10 UV-Detektion: 290 nm.

In der beigefügten Fig. 4 ist die kumulative in vitro-Freigabe von Nikotin aus dem Nikotinamylose-24-Std-Patch bzw. aus dem Amylose/TPS-Matrix-Patch aufgezeichnet bzw. dargestellt. Das Freigabeprofil erfolgt üblicherweise annähernd nach dem Quadratwurzel-Gesetz von Higuchi bei Matrix-Patches.

15 Anstelle von Nikotin können für transdermale Applikationen in Form beispielsweise von Folien bzw. von sogenannten Pflastern eine Reihe weiterer pharmazeutischer Wirkstoffe verwendet werden.

Beispiel 9: Extrusionspellets zur oralen Applikation von Wirkstoffen

20 Wiederum wird eine Poly(α -1,4-D-Glucan)/TPS-Polymermischung als Matrix für Extrusionspellets zur oralen Applikation von Wirkstoffen nach dem Prinzip der "multiple unit dosage forms" verwendet.

Zunächst wird wiederum eine Folie hergestellt, analog des Amylose/TPS-Film, welcher als Bestandteil Wirkstoffe für eine transdermale Applikation enthielt. Allerdings werden nur potentielle Wirkstoff, geeignet für eine orale Anwendung, in die Polymer-schmelze eingearbeitet und als Folie extrudiert. Die so erhaltene Folie wird in Streifen von ca. 1 - 2 mm Breite geschnitten und anschließend verkleinert, so daß ca. 1

mm² große Folienschnitzel entstehen. Diese so erhaltenen Schnitzel, enthaltend den pharmazeutischen Wirkstoff, werden in Tablettenform eingepreßt oder aber in Hartgelatine kapseln eingefüllt.

5 Der Vorteil dieser sogenannten "multiple unit dosage forms" liegt darin, daß so Arzneistoff-Formulierungen erhalten werden, die in vivo rasch in viele Untereinheiten zerfallen. Wird eine "single unit dosage form", wie z.B. eine herkömmliche Tablette eingesetzt, ist der Zerfall und damit die Wirkstofffreigabe nicht so gut reproduzierbar. Durch Einsatz von Pellets, die mit einer Kombination geeigneter galenischer Hilfsstoffe oder Maßnahmen formuliert werden, ist eine Wirkstofffreigabekinetik mit an-
10 nähernd nullter Ordnung mit dem Einsatz von Pellets (beispielsweise Beloc-Zok) erreichbar. Durch Einsatz von Poly(α -1,4-D-Glucan) in Kombination beispielsweise mit thermoplastischer Stärke kann die Wirkstofffreigabe von Pellets über ihre Geometrie und Applikationsform (Tablette oder Kapsel) gesteuert werden. Der Einsatz weiterer Hilfsstoffe ist nicht unbedingt notwendig.

15 Die Pellets oder Schnitzel können in eine Kapsel gefüllt sein, die mit magensaftresistentem Überzug versehen sein kann. Die Schnitzel oder Pellets können aber auch selbst magensaftresistent überzogen sein, indem die extrudierte Folie entsprechend mit magensaftresistenten Materialien beschichtet wird. Dies kann beispielsweise durch Koextrusion von Mehrschichtfolien erfolgen, wobei als mittige Schicht die
20 Amylose/TPS-Schicht gewählt wird, enthaltend den pharmazeutischen Wirkstoff für orale Anwendungen. Werden diese Pellets oder Schnitzel nicht in eine Kapsel gefüllt, werden sie üblicherweise, wie bereits oben erwähnt, zu einer Tablette verpreßt. Diese kann wiederum mit einem Überzug zur Magensaftresistenz oder Kontrolle der Wirkstofffreigabe versehen sein.

25 **Beispiel 10: Herstellung einer agrochemischen Formulierung**

Analog der Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems gemäß Beispiel 8 werden zunächst wiederum in einem Extruder bei ca. 170°C ein Teil Poly(α -1,4-D-Glucan) mit zwei Teilen thermoplastischer Stärke in der Schmelze gemischt, wobei beide Materialien je 35 % Glycerin als Weichmacher bzw. Plastifizierungsmittel
30 enthalten. Anschließend wird die Polymerschmelze auf ca. 140°C abgekühlt und als

agrochemische Wirksubstanz beispielsweise Bensulfonmethyl (Mw = 396,4) sowie ca. 5 % Wasser hinzugefügt und anschließend die erhaltene agrochemische Polymerschmelze mittels Profilextrusion zu breiten Folien extrudiert.

5 Anschließend wird die so erhaltene Folie mittels Hechseln zur Partikelbildung zerkleinert.

Die so hergestellten Partikel können nun im Freien appliziert werden, beispielsweise mit einer Dosierung von ca. 30 - 100 g pro Hektar. Der große Vorteil der Verwendung dieser Amylosefilm-Partikel, enthaltend die agrochemische Wirksubstanz, besteht darin, daß eine gute Dosierung möglich wird und die Freisetzung verzögert erfolgt. Dabei kann die verzögerte Freisetzung über die Wirkstoffbeladung je nach Verwendungszweck angepaßt werden. Wohl beträgt die Wirkstoffbeladung im vorliegenden Beispiel lediglich 5 %, doch sind selbstverständlich auch höhere Wirkstoffbeladungen von bis zu 50 % durchaus möglich.

15 Bei den vorab beschriebenen, möglichen Anwendungen bzw. Verwendungen des thermoplastischen Poly(α -1,4-D-Glucan) bzw. der thermoplastischen Polymermischungen, enthaltend Poly(α -1,4-D-Glucan), handelt es sich selbstverständlich lediglich um Beispiele, um die vorliegende Erfindung zu erläutern. Die Erfindung ist selbstverständlich nicht auf die angeführten Anwendungen bzw. auf die in den Beispielen angeführten Wirksubstanzen, Verfahrensparameter, Polymerkomponentenpartner zum Poly(α -1,4-D-Glucan) etc. beschränkt, sondern kann auf x-beliebige Art und Weise durch das Hinzufügen weiterer Komponenten, durch Wahl anderer Verfahrensparameter etc. ergänzt bzw. modifiziert werden.

Patentansprüche

1. Poly(α -1,4-D-Glucan) mit einem Polymerisationsgrad von mindestens ca. 40.
2. Poly(α -1,4-D-Glucan) nach Anspruch 1 mit einem Polymerisationsgrad von > ca. 50.
- 5 3. Poly(α -1,4-D-Glucan) nach einem der Ansprüche 1 oder 2 mit einem Polymerisationsgrad von ca. 50 bis ca. 56.
4. Poly(α -1,4-D-Glucan) nach einem der Ansprüche 1 oder 2 mit einem Polymerisationsgrad von > ca. 60.
5. Poly(α -1,4-D-Glucan) nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 mit einem Polymerisationsgrad von maximal ca. 300.
- 10 6. Thermoplastische Polymermischung, mindestens enthaltend Poly(α -1,4-D-Glucan) nach einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie einen Weichmacher.
7. Polymermischung nach Anspruch 6, enthaltend mindestens ein weiteres Polymer, welches thermoplastisch verarbeitbar ist, vorzugsweise physiologisch verträglich und/oder biologisch kompatibel.
- 15 8. Polymermischung, insbesondere nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß als weiteres Polymer eine Vinylverbindung wie beispielsweise ein Copolymer von Vinylacetat oder Vinylacrylat mit Ethylen bzw. Polyethylen-Vinylalkohol und/oder ein Polyalkanoat, wie beispielsweise ein aliphatischer Polyester, enthalten ist.
- 20 9. Polymermischung, insbesondere nach einem der Ansprüche 6 bis 8, weiter mindestens enthaltend native Stärke, chemisch oder physikalisch modifizierte Stärke, wie insbesondere thermoplastische Stärke.
10. Polymermischung, insbesondere nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung thermoplastische Stärke enthält, welche erhältlich ist durch Mischen von nativer Stärke oder einem Stärkederivat mit einem Weichmacher
- 25

bzw. Plastifiziermittel in der Schmelze bei einem Wassergehalt von < 5 Gew%, bezogen auf die Mischung Stärke/Weichmacher.

- 5 11. Polymermischung, insbesondere nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher für Poly(α -1,4-D-Glucan) und/oder des weiteren Polymeres und/oder der Stärke mindestens eine Substanz der nachfolgenden Liste enthalten ist:
Sorbitol, Glycerin sowie deren Oligomere und Kondensationsprodukte, DMSO, Bernsteinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Apfelsäure und/oder Weinsäure.
- 10 12. Polymermischung, insbesondere nach einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil Stärke, wie insbesondere thermoplastische Stärke, zwischen 20 - 80 Gew% beträgt, bezogen auf den Anteil Polymer inklusive Polyglucan und gegebenenfalls weitere thermoplastisch verarbeitbare Polymere.
- 15 13. Polymermischung, insbesondere nach einem der Ansprüche 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil Poly(α -1,4-D-Glucan) 20 bis 80 Gew.% beträgt, bezogen auf den Anteil Polymer inklusive der Stärke und gegebenenfalls weitere thermoplastisch verarbeitbare Polymere.
- 20 14. Polymermischung, insbesondere nach einem der Ansprüche 6 bis 13, weiter enthaltend zwischen 2 bis 20 Gew.% eines Komplexbildners für Poly(α -1,4-D-Glucan).
- 15 15. Polymermischung, insbesondere nach einem der Ansprüche 6 bis 14, weiter enthaltend Wirksubstanzen, wie Pestizide, Fungizide, Insektizide, Herbizide, Düngemittel, pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe.
- 25 16. Verwendung der Polymermischung nach einem der Ansprüche 6 bis 15 als thermoplastische Trägermatrix für die Aufnahme mindestens einer Wirksubstanz, wie Pestizide, Fungizide, Insektizide, Herbizide, Düngemittel, pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe.

17. Verfahren zur Herstellung einer thermoplastischen Polymermischung nach einem der Ansprüche 6 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst Poly(α -1,4-D-Glucan) aufgeschmolzen wird und diesem mindestens 20 Gew%, vorzugsweise mindestens 30 Gew%, eines Weichemachers bei ca. 170°C zugefügt werden.
18. Verfahren, insbesondere nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das aufgeschmolzene und weichgemachte Poly(α -1,4-D-Glucan) mit mindestens einem weiteren thermoplastisch verarbeitbaren Polymer in der Schmelze in einem Temperaturbereich von ca. 140 bis 180°C gemischt wird, wobei vorzugsweise das Mischen in der Schmelze in einem Extruder erfolgt, wobei die Verweilzeit im Extruder 1 bis 5 Min. beträgt bei 50 bis 200 Umdrehungen pro Minute, vorzugsweise 100 U/min. und einer eingebrachten Plastifizier- bzw. Mischarbeit pro Kg Poly(α -1,4-D-Glucan) von 0,2 bis 0,4 kWh.
19. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß mit einem Weichmacher versetztes, thermoplastisches Poly(α -1,4-D-Glucan) mit einem weiteren Polymer, wie insbesondere thermoplastischer Stärke, in der Schmelze in einem Temperaturbereich von ca. 140 - 180°C gemischt wird und anschließend die Schmelze auf einen Temperaturbereich von < 150°C abgekühlt und mit einem landwirtschaftlich nutzbaren oder kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoff wiederum in der Schmelze gemischt wird, wobei vorzugsweise das Mischen in einem Extruder erfolgt und anschließend die so erhaltene Schmelze zu einer Folie extrudiert oder zu einem thermoplastischen Formkörper gespritzt wird, in welcher Folie oder in welchem Formkörper die thermoplastische Polymermischung, enthaltend Poly(α -1,4-D-Glucan) sowie das weitere Polymer, als Trägermatrix dient und der landwirtschaftlich nutzbare, kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoff im Sinne eines Füllstoffes enthalten ist.
20. Verfahren, insbesondere nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die extrudierte Folie zu beispielsweise transdermalen oder landwirtschaftlich

nutzbaren Systemen weiterverarbeitet wird oder zerkleinert in Tablettenform oder eingefüllt in Kapseln in eine verabreichbare Form gebracht wird.

21. Verfahren, insbesondere nach einem der Ansprüche 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß der thermoplastische Formkörper in eine subcutane Verarbeitungsform weiterverarbeitet wird.

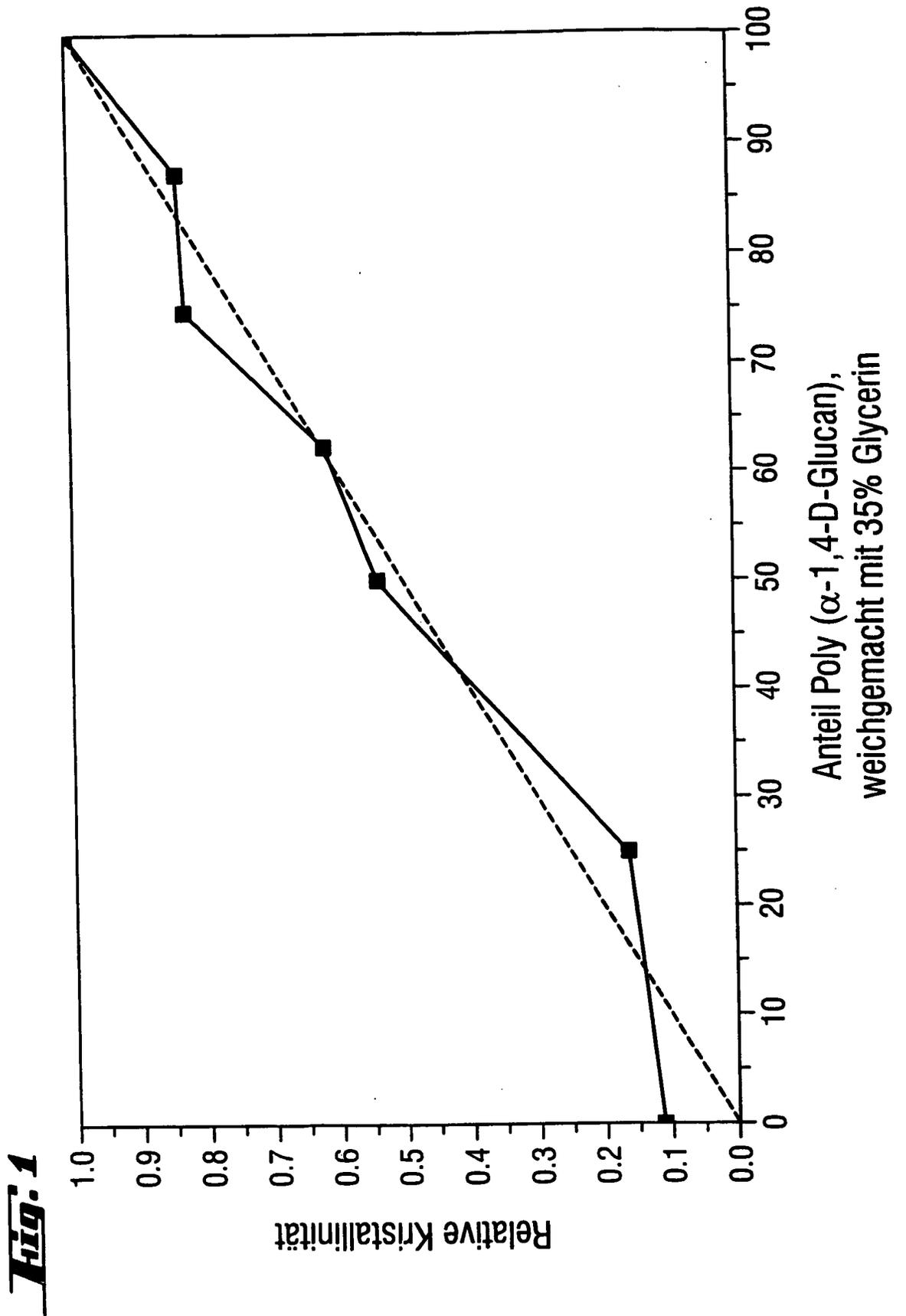


Fig. 2: Röntgenspektrum für Poly (α -1,4-D-Glucan)
mit 35 % Glycerin

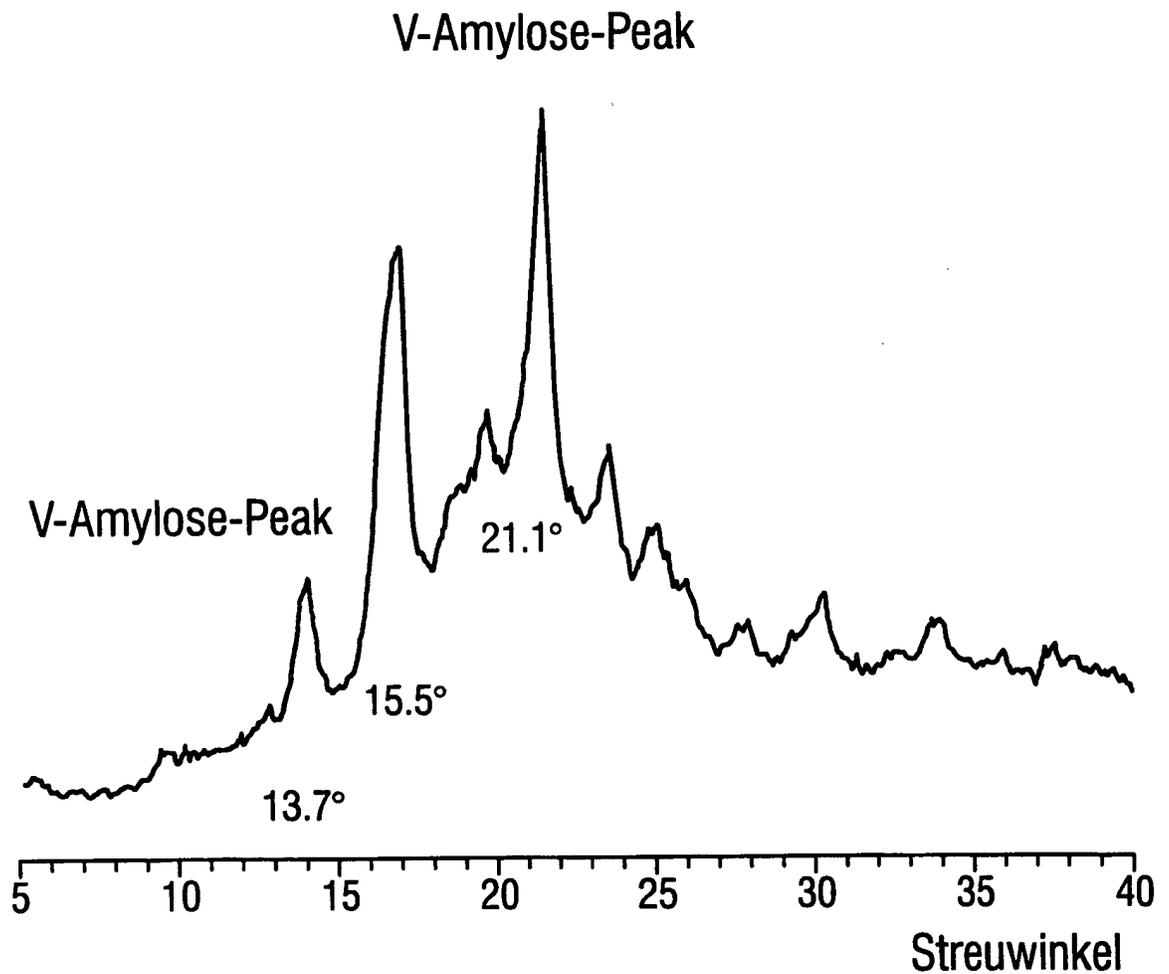


Fig. 3

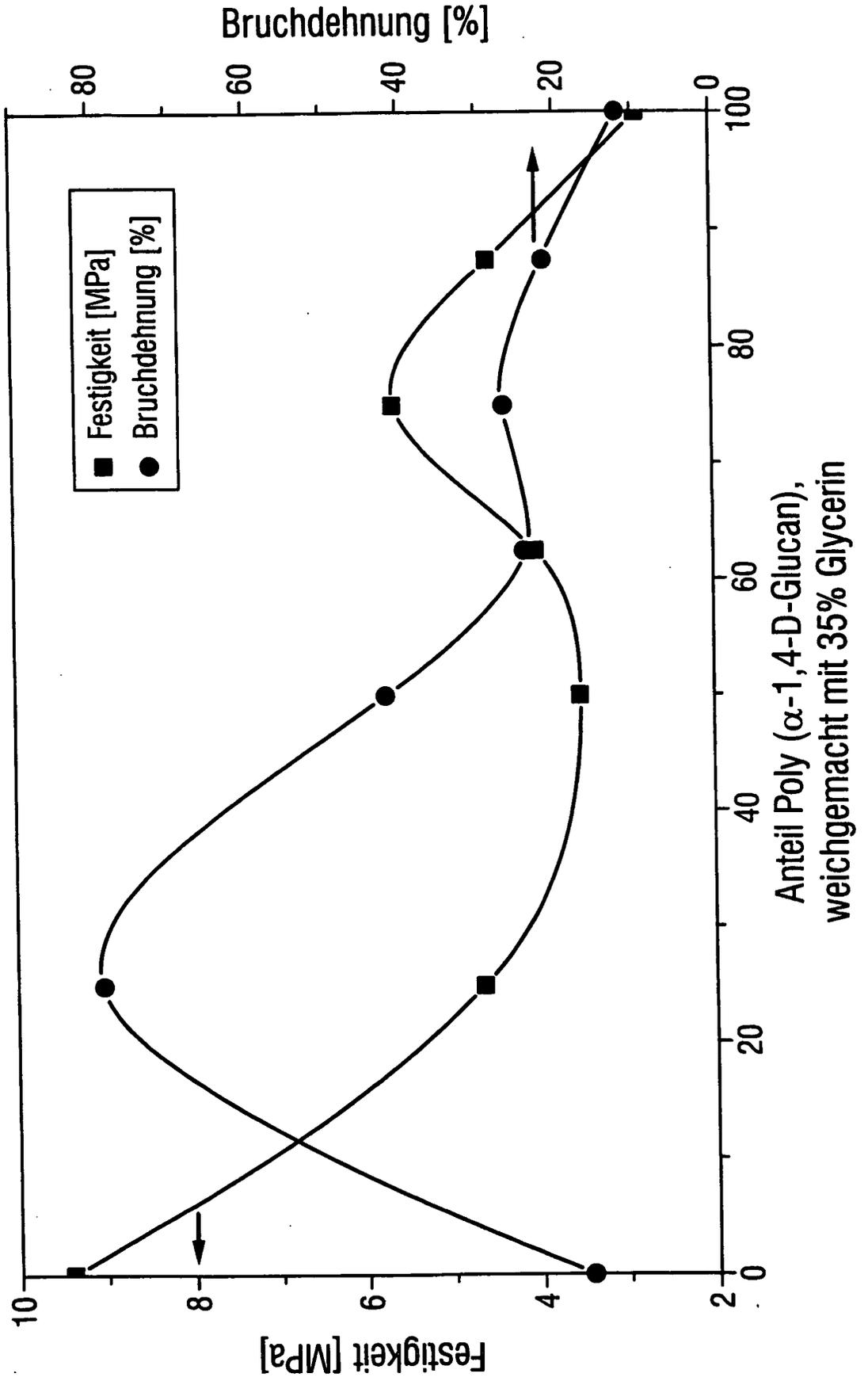
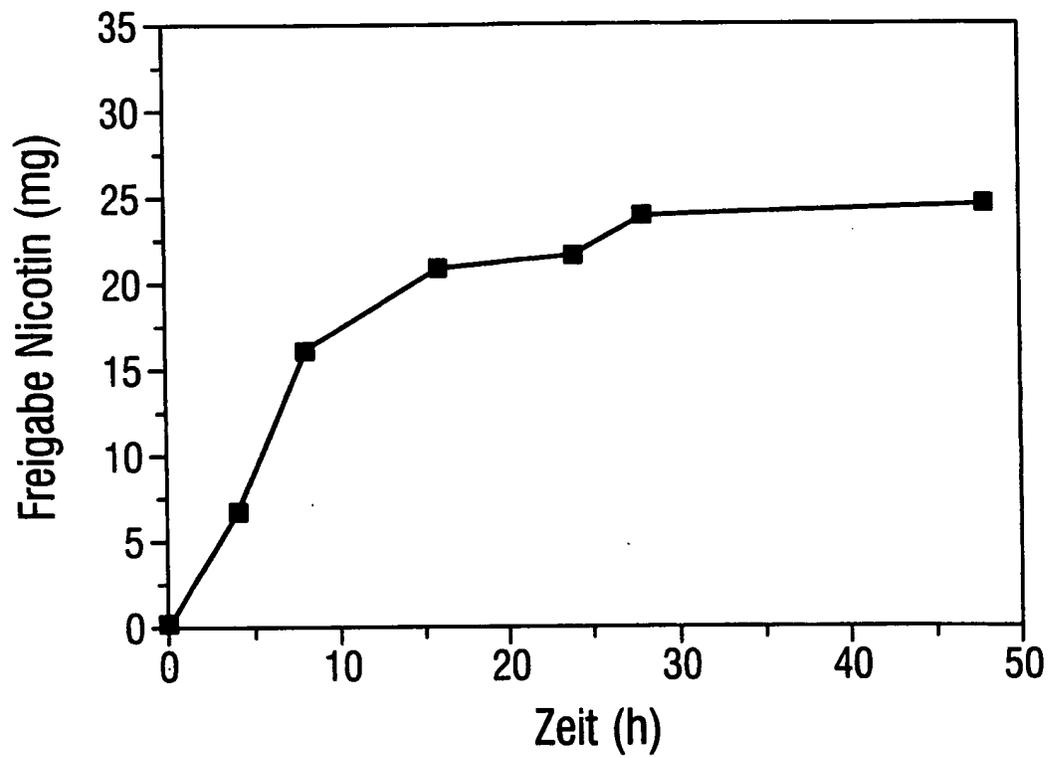


Fig. 4: kumulative in vitro-Freigabe von Nicotin aus Amylose-Matrix-Patches



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/08474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C08L3/12 C08B30/20 C08B33/00 A61K47/36 A01N25/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C08L C08B A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 99 11695 A (BOEHM GITTE ;BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); AVENTIS RES &) 11 March 1999 (1999-03-11) example 13	1-5
E	WO 99 02600 A (BOEHM GITTE ;BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); HOECHST RES &) 21 January 1999 (1999-01-21) page 8, line 4,5; claim 1; examples 9,13,17,18 page 25, line 10-16 page 22, line 31 -page 23, line 11	1-9, 11-13, 19,20
X	WO 95 31553 A (INST GENBIOLOGISCHE FORSCHUNG ;KOSSMANN JENS (DE); BUETTCHER VOLKE) 23 November 1995 (1995-11-23) cited in the application examples 4,5	1-5

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 26 January 2000	Date of mailing of the international search report 03/02/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Radke, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KLUCINEC J D ET AL: "FRACTIONATION OF HIGH-AMYLOSE MAIZE STARCHES BY DIFFERENTIAL ALCOHOL PRECIPITATION AND CHROMATOGRAPHY OF THE FRACTIONS" CEREAL CHEMISTRY, US, AMERICAN ASSOCIATION OF CEREAL CHEMISTS. MINNEAPOLIS, vol. 75, no. 6, page 887-896 XP000784363 ISSN: 0009-0352 table VII ----	1-5
X	CH 680 590 A (BIOTEC BIOLOG NATURVERPACK) 30 September 1992 (1992-09-30) examples 1,3,4,6 ----	1,2,4, 6-14,17, 18
X	US 3 734 760 A (YOSHIDA M ET AL) 22 May 1973 (1973-05-22) *abstract* claims 1,4,8 ----	1,2,5-8, 11,13,14
X	EP 0 327 505 A (WARNER LAMBERT CO) 9 August 1989 (1989-08-09) page 4, line 64 -page 5, line 5; claims 1,17,22,24 ----	14-16, 19-21
A	EP 0 499 648 A (NAT STARCH CHEM INVEST) 26 August 1992 (1992-08-26) page 3, line 53-55; claims 1,17; examples 1,2 -----	14,15, 19-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911695 A	11-03-1999	DE 19737481 A	04-03-1999
		AU 9532798 A	22-03-1999
WO 9902600 A	21-01-1999	DE 19729273 A	14-01-1999
		AU 8802398 A	08-02-1999
WO 9531553 A	23-11-1995	DE 4417879 A	23-11-1995
		DE 4447388 A	27-06-1996
		AU 699552 B	10-12-1998
		AU 2614195 A	05-12-1995
		CA 2190149 A	23-11-1995
		EP 0759993 A	05-03-1997
		HU 76087 A	30-06-1997
		JP 10500297 T	13-01-1998
CH 680590 A	30-09-1992	AT 152466 T	15-05-1997
		AU 637685 B	03-06-1993
		AU 7481591 A	11-11-1991
		WO 9116375 A	31-10-1991
		DE 59108690 D	05-06-1997
		DK 479964 T	15-12-1997
		EP 0479964 A	15-04-1992
		ES 2103806 T	01-10-1997
		GR 3023472 T	29-08-1997
		HK 1007755 A	23-04-1999
		HU 212028 B	29-01-1996
		JP 4506832 T	26-11-1992
		NO 914797 A	05-12-1991
		SG 50508 A	20-07-1998
US 3734760 A	22-05-1973	AU 3171871 A	01-02-1973
		BE 770562 A	27-01-1972
		CA 945311 A	16-04-1974
		CH 540938 A	15-10-1973
		DE 2137767 A	10-02-1972
		FR 2103259 A	07-04-1972
		GB 1353659 A	22-05-1974
		NL 7110297 A	01-02-1972
		NO 133675 B	01-03-1976
		SE 380281 B	03-11-1975
		ZA 7104994 A	31-05-1972
EP 0327505 A	09-08-1989	GB 2214918 A	13-09-1989
		AT 156166 T	15-08-1997
		AU 2887689 A	03-08-1989
		CA 1334224 A	31-01-1995
		CN 1036215 A, B	11-10-1989
		DE 68928209 D	04-09-1997
		DE 68928209 T	03-09-1998
		DK 36789 A	04-08-1989
		ES 2039315 T	16-01-1998
		FI 890406 A	04-08-1989
		GR 92300067 T	31-08-1992
		IL 89096 A	06-09-1992
		JP 2014228 A	18-01-1990
		JP 7057827 B	21-06-1995
		KR 139046 B	01-05-1998
MX 172659 B	06-01-1994		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0327505 A		NO 890361 A	04-08-1989
		NZ 227762 A	28-08-1990
		PH 25687 A	04-09-1991
		PL 277424 A	04-09-1989
		PT 89556 A, B	04-10-1989
		RU 2026321 C	09-01-1995
		US 5095054 A	10-03-1992
EP 0499648 A	26-08-1992	DE 69100804 D	27-01-1994
		DE 69100804 T	14-04-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/08474

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C08L3/12 C08B30/20 C08B33/00 A61K47/36 A01N25/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C08L C08B A61K A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 99 11695 A (BOEHM GITTE ;BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); AVENTIS RES &) 11. März 1999 (1999-03-11) Beispiel 13 ---	1-5
E	WO 99 02600 A (BOEHM GITTE ;BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); HOECHST RES &) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Seite 8, Zeile 4,5; Anspruch 1; Beispiele 9,13,17,18 Seite 25, Zeile 10-16 Seite 22, Zeile 31 -Seite 23, Zeile 11 ---	1-9, 11-13, 19,20
X	WO 95 31553 A (INST GENBIOLOGISCHE FORSCHUNG ;KOSSMANN JENS (DE); BUETTCHER VOLKE) 23. November 1995 (1995-11-23) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 4,5 ---	1-5
-/--		

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 26. Januar 2000	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 03/02/2000
---	---

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Radke, M
---	--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KLUCINEC J D ET AL: "FRACTIONATION OF HIGH-AMYLOSE MAIZE STARCHES BY DIFFERENTIAL ALCOHOL PRECIPITATION AND CHROMATOGRAPHY OF THE FRACTIONS" CEREAL CHEMISTRY,US,AMERICAN ASSOCIATION OF CEREAL CHEMISTS. MINNEAPOLIS, Bd. 75, Nr. 6, Seite 887-896 XP000784363 ISSN: 0009-0352 Tabelle VII ----	1-5
X	CH 680 590 A (BIOTEC BIOLOG NATURVERPACK) 30. September 1992 (1992-09-30) Beispiele 1,3,4,6 ----	1,2,4, 6-14,17, 18
X	US 3 734 760 A (YOSHIDA M ET AL) 22. Mai 1973 (1973-05-22) *Zusammenfassung* Ansprüche 1,4,8 ----	1,2,5-8, 11,13,14
X	EP 0 327 505 A (WARNER LAMBERT CO) 9. August 1989 (1989-08-09) Seite 4, Zeile 64 -Seite 5, Zeile 5; Ansprüche 1,17,22,24 ----	14-16, 19-21
A	EP 0 499 648 A (NAT STARCH CHEM INVEST) 26. August 1992 (1992-08-26) Seite 3, Zeile 53-55; Ansprüche 1,17; Beispiele 1,2 -----	14,15, 19-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/08474

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9911695 A	11-03-1999	DE 19737481 A	04-03-1999
		AU 9532798 A	22-03-1999
WO 9902600 A	21-01-1999	DE 19729273 A	14-01-1999
		AU 8802398 A	08-02-1999
WO 9531553 A	23-11-1995	DE 4417879 A	23-11-1995
		DE 4447388 A	27-06-1996
		AU 699552 B	10-12-1998
		AU 2614195 A	05-12-1995
		CA 2190149 A	23-11-1995
		EP 0759993 A	05-03-1997
		HU 76087 A	30-06-1997
		JP 10500297 T	13-01-1998
CH 680590 A	30-09-1992	AT 152466 T	15-05-1997
		AU 637685 B	03-06-1993
		AU 7481591 A	11-11-1991
		WO 9116375 A	31-10-1991
		DE 59108690 D	05-06-1997
		DK 479964 T	15-12-1997
		EP 0479964 A	15-04-1992
		ES 2103806 T	01-10-1997
		GR 3023472 T	29-08-1997
		HK 1007755 A	23-04-1999
		HU 212028 B	29-01-1996
		JP 4506832 T	26-11-1992
		NO 914797 A	05-12-1991
		SG 50508 A	20-07-1998
US 3734760 A	22-05-1973	AU 3171871 A	01-02-1973
		BE 770562 A	27-01-1972
		CA 945311 A	16-04-1974
		CH 540938 A	15-10-1973
		DE 2137767 A	10-02-1972
		FR 2103259 A	07-04-1972
		GB 1353659 A	22-05-1974
		NL 7110297 A	01-02-1972
		NO 133675 B	01-03-1976
		SE 380281 B	03-11-1975
ZA 7104994 A	31-05-1972		
EP 0327505 A	09-08-1989	GB 2214918 A	13-09-1989
		AT 156166 T	15-08-1997
		AU 2887689 A	03-08-1989
		CA 1334224 A	31-01-1995
		CN 1036215 A,B	11-10-1989
		DE 68928209 D	04-09-1997
		DE 68928209 T	03-09-1998
		DK 36789 A	04-08-1989
		ES 2039315 T	16-01-1998
		FI 890406 A	04-08-1989
		GR 92300067 T	31-08-1992
		IL 89096 A	06-09-1992
		JP 2014228 A	18-01-1990
		JP 7057827 B	21-06-1995
		KR 139046 B	01-05-1998
MX 172659 B	06-01-1994		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08474

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0327505 A		NO 890361 A NZ 227762 A PH 25687 A PL 277424 A PT 89556 A, B RU 2026321 C US 5095054 A	04-08-1989 28-08-1990 04-09-1991 04-09-1989 04-10-1989 09-01-1995 10-03-1992
EP 0499648 A	26-08-1992	DE 69100804 D DE 69100804 T	27-01-1994 14-04-1994